

Relação entre a etiopatogênese da endometriose e fatores de risco

Lara Fermanian Menezes de Paula e Silva¹, Carolina Franco Gonçalves¹, Nalianna Alcântara de Queiroz¹, Bianca Sousa e Silva¹, Gabriela Miranda Lobato¹, Estevão Tavares Canedo¹, Danielle Brandão Nascimento²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A endometriose é definida como a presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina e acomete cerca de 70 milhões de mulheres mundialmente. Acerca da sua sintomatologia encontram-se as seguintes manifestações: dor pélvica crônica, dismenorreia severa, dispareunia profunda, entre outras, implicando em uma menor qualidade de vida dessas mulheres. Sendo assim, o objetivo é avaliar os diversos fatores que influenciam na condição de endometriose, focando principalmente em hábitos de vida, no Índice de Massa Corporal e na genética. Trata-se de uma revisão de literatura, usando os bancos de dados National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Para sua elaboração foram usados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Endometriose (*Endometriosis*), Fatores de Risco (*Risk Factors*), Genética (*Genetics*), Polimorfismo Genético (*Genetic Polymorphism*), Estilo de Vida (*Lifestyle*), Índice de Massa Corporal (*Body Mass Index*). Foram selecionados 25 artigos publicados nos últimos 20 anos, em língua inglesa e portuguesa. Os resultados demonstram que uma dieta saudável - rica em frutas, vegetais, ômega-3, leite, laticínios e vitamina D, com menor ingestão de álcool e carne vermelha - e a prática de atividades físicas estão relacionados ao menor risco de desenvolvimento da endometriose, enquanto que os polimorfismos nos genes WNT4, GREB1, HNF1B, KRAS, P13K, PTEM, ARID1A, CYP2C19, da IL-16 e do DNA mitocondrial estão relacionados à maior incidência da doença. Entretanto, a literatura não comprovou a relação entre o desenvolvimento da endometriose e o consumo de gorduras totais, o índice de massa corporal baixo, os genes CD63, S100A6 e GNB2L1, a dioxina e a progesterona. Portanto, concluiu-se que dentre os hábitos de vida, a dieta e a prática de atividades físicas, assim como genes associados ao polimorfismo genético, influenciam no desenvolvimento da endometriose.

Palavras-chave: Endometriose. Fatores de Risco. Genética. Polimorfismo Genético. Estilo de vida.

INTRODUÇÃO

A endometriose é um distúrbio ginecológico, crônico benigno, estrogênio-dependente e de condição progressiva. Esse estado é caracterizado pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da musculatura e da cavidade uterina. Ademais, apresenta natureza multifatorial, acometendo principalmente mulheres em idade reprodutiva (SAMPSON, 1927; PODGAEC et al., 2014).

Existem várias teorias que tentam explicar o aparecimento da endometriose. A mais aceita, por ser mais coerente e explicar um número maior de casos, é a Teoria da Implantação, descrita por Sampson (1925), que descreve a endometriose como resultado da implantação pélvica de fragmentos de endométrio viável provenientes de uma menstruação retrógrada. Outra teoria que explica o surgimento da endometriose é a da Metaplasia Celômica, proposta por Meyer (1919), a qual defende que células indiferenciadas do peritônio pélvico possuem a capacidade de se diferenciar em tecido endometrial. Apesar dessas duas teorias serem as mais aceitas, existem outras como a da disseminação linfática, a hematogênica, a genética, a imunológica e a composta. No entanto, nenhuma explica a totalidade das possíveis manifestações dessa doença (BRASIL, 2010; FERNANDES, 2015).

Segundo Nisolle et al. (1997), a endometriose foi dividida em três condições distintas: peritoneal, ovariana e a profunda. A primeira apresenta implantes superficiais no peritônio, enquanto a ovariana caracteriza-se por implantes superficiais no ovário ou cistos (endometriomas). Já a endometriose profunda é definida como uma lesão de profundidade de 5 mm ou mais que penetra o espaço retroperitoneal ou a parede dos órgãos pélvicos. Nesse sentido, a extensão da doença, de acordo com Kennedy et al. (2005), varia de poucas e pequenas lesões em órgãos pélvicos a grandes cistos endometriais ou até extensas adesões fibrosas que causam distorções da anatomia pélvica.

As principais manifestações clínicas da endometriose são dor pélvica crônica, dismenorreia severa, dispareunia profunda, dor ovulatória, sangramentos anormais e dificuldade para engravidar, as quais podem se apresentar de forma isolada ou em associações. É recomendada, quando na presença dessas condições, que seja feita a investigação da doença. Contudo, o diagnóstico clínico definitivo é difícil de ser feito, uma vez que essas manifestações são variáveis e, embora sejam muito sugestivas de endometriose, não são exclusivas dessa patologia. Por essa razão, o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras condições, como aderências, doença inflamatória pélvica, síndrome do intestino irritável, e outras (KENNEDY et al., 2005).

Como resultado das dificuldades da avaliação clínica, frequentemente há um atraso de vários anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo. Além disso, devido à característica da endometriose de formar tecidos ectópicos e à variabilidade das manifestações clínicas associadas a outras condições, o diagnóstico definitivo deve ser a cirurgia. Idealmente, a inspeção visual da pelve, por meio

de laparoscopia, é considerada a investigação padrão-ouro da endometriose (KENNEDY et al., 2005). Portanto, a suspeição e a avaliação clínica são importantes pontos iniciais para detectar a doença, mitigando o atraso de anos que costuma ocorrer entre os sintomas e o reconhecimento da patologia e minimizando, assim, o tempo de sofrimento da mulher (ARRUDA et al., 2003).

De acordo com Bellelis et al. (2010), estima-se que mundialmente em torno de 70 milhões de pacientes possuem esta patologia. Nnoaham et al. (2011) publicou um dos dados mais importantes da literatura mundial, o qual, através de um levantamento multicêntrico em 16 centros clínicos de 10 países, mostrou que mulheres confirmadas cirurgicamente com endometriose possuem cerca de 38% da sua capacidade de trabalho reduzida, o que ilustra o impacto em sua qualidade de vida e também socioeconômico.

Ademais, vale ressaltar que alguns aspectos estão ligados ao aumento dos casos de endometriose ao longo dos anos. Dentre eles estão uma menarca cada vez mais precoce, o que reflete em uma extensão do período fértil feminino, e gravidezes mais tardias. Fatores genéticos, bem como os hábitos e estilo de vida são determinantes no desenvolvimento dessa doença. Além disso, o baixo peso também está relacionado ao aparecimento da doença (BRASIL, 2015; BELLELIS et al., 2010; SHAH et al., 2013).

Diante disso, o objetivo desse trabalho é avaliar, a partir de uma revisão integrativa da literatura, os diversos fatores que influenciam na condição de endometriose, focando principalmente em hábitos de vida, no Índice de Massa Corporal e na genética.

METODOLOGIA

A fim de atingir o objetivo proposto foram seguidos os seguintes passos do método da revisão integrativa da literatura: a identificação do problema, a busca da literatura, a avaliação e a análise dos dados obtidos. Em cada artigo, procuraram-se os aspectos que respondiam à pergunta central: Qual a influência dos fatores genéticos, hábitos de vida e Índice de Massa Corporal (IMC) no desenvolvimento de quadros de endometriose?

Para responder o questionamento, foi executada uma busca nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Para a realização da busca, foram utilizadas as seguintes palavras-chave, consideradas descritores no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) em português e inglês: Endometriose (Endometriosis), Fatores de Risco (Risk Factors), Genética (Genetics), Polimorfismo Genético (Genetic Polymorphism), Estilo de Vida (Lifestyle), Índice de Massa Corporal (Body Mass Index), combinados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos disponíveis gratuitamente com texto completo; estudos publicados nos idiomas português e inglês; publicados nos últimos dezesseis anos; o tipo de estudo dos artigos; a pertinência ao objetivo e à questão proposta nesta revisão integrativa de literatura. Nesta busca foram identificados 118 artigos científicos na base de dados PUBMED, 44 na base SciELO e 349 na base Google Acadêmico. Foi realizada a leitura exploratória dos resumos e então selecionados 19 artigos na base PubMed, 2 na base SciELO, 4 na base Google Acadêmico, perfazendo 25 artigos.

RESULTADOS

Para responder a questão norteadora, os resultados da revisão foram divididos em três categorias: hábitos de vida, índice de massa corporal e fatores genéticos.

Hábitos de vida

Em relação à dieta e sua influência no risco de desenvolver a endometriose, alguns achados importantes foram observados. De acordo com Trabert et al. (2011), em um estudo populacional de caso-controle, mulheres com quadros de endometriose confirmada consomem menores níveis de energia calórica, gordura total, colesterol e cálcio. Além disso, foi observada uma associação entre o consumo aumentado de gordura total com menor risco de desenvolvimento da endometriose, e relações similares também quanto à ingestão de gorduras saturada, monoinsaturada e gorduras trans.

Em contrapartida, segundo Missmer et al. (2010), em suas análises, não houve associação entre o consumo de gorduras totais e a endometriose. Contudo, foi notado um risco aumentado em até 20% em mulheres com alta ingestão de gordura animal, quando comparadas com as que ingerem menos. Apesar disso, o consumo de gordura saturada e monoinsaturada – os principais componentes da gordura animal – não foram relacionados ao risco de desenvolver a doença, embora isso tenha sido observado quanto à ingestão de ácido palmítico isolado, muito presente em produtos derivados de animais. Ainda se contrapondo a Trabert et al. (2011), foi constatada uma forte relação entre o consumo de gorduras trans e maiores riscos de endometriose nas mulheres avaliadas.

Outro ponto importante foi a associação verificada entre o alto consumo do ácido graxo ômega-3 com um risco 23% menor de desenvolver endometriose. Nesse caso, a cada 1% de energia proveniente do ômega-3, em vez de outros ácidos graxos ou gorduras trans, há queda de quase 50% na chance de ter a doença (MISSMER et al., 2010).

Parazzini et al. (2004), por meio de seu estudo de dois casos-controle realizados com 504 mulheres entre 20 e 65 anos, mostrou que o consumo de presunto, bife e outros tipos de carne vermelha também está ligado ao maior risco de desenvolver essa patologia. Ademais, o álcool aparenta ser outro

fator de propensão à endometriose, visto que no estudo de Matalliotakis (2008), o consumo de bebidas alcoólicas foi considerado alto no grupo de mulheres que eram acometidas por essa doença.

De acordo com o estudo de Harris et al. (2013), o consumo de leite e outros laticínios com baixo teor de gordura está relacionado ao menor risco de desenvolver endometriose, visto que o consumo de mais de três porções desses produtos por dia implica uma redução de 18% desse risco. Ademais, a concentração de vitamina D também está relacionada a essa enfermidade. As mulheres com concentrações altas de vitamina D em seu organismo possuem redução de 24% do risco em desenvolver essa condição.

Além disso, têm-se também que o consumo de frutas e vegetais, fontes de nutrientes antioxidantes, diminuem o estresse oxidativo, fator responsável pela progressão da endometriose através do aumento de reação inflamatória. Um segundo ponto está no fato de essa doença ser dependente do hormônio estrogênio, de forma que o consumo desses alimentos favorecem a regulação hormonal através do aumento da sua excreção. Contudo, é importante ressaltar que os pesticidas e as dioxinas, utilizadas no cultivo das frutas e vegetais, reduzem a sua capacidade antioxidante (HALPERN et al., 2015).

Destaca-se também os benefícios apresentados por uma dieta isenta de glúten em pacientes com dor crônica devido a essa patologia. Um estudo retrospectivo realizado durante 12 meses teve como resultado a mudança significativa nos sintomas dolorosos em 75% das participantes (MARZIALI et al., 2012).

Os resultados observados sugerem a ideia de que a dieta, um fator de risco importante relacionado ao estilo de vida da mulher, pode ter um papel relevante na patogênese da endometriose e estar associada a uma maior ou menor predisposição a ela (MISSMER et al., 2010). Por ser um fator potencialmente modificável, os achados nessa área são de grande relevância para a compreensão da doença e suas influências externas.

A literatura traz ainda que os principais fatores dentro dos hábitos de vida da mulher com grande impacto nessa enfermidade são a falta da prática de atividade física, a alta frequência de exposição direta a produtos tóxicos e a carência de vitaminas e fibras na dieta, demonstrados em um estudo realizado com amostra de 40 mulheres diagnosticadas com endometriose. Destas, 57,5% não praticavam atividade física, e quase todas apresentam uma incidência alta de exposição a substâncias tóxicas, como desinfetantes (80%), água sanitária (72,5%), inseticidas (20%), soda cáustica (12,5%) e gás de cozinha (7,5%). Além disso, a maioria das participantes não ingeria frequentemente alimentos ricos em vitamina C (69%), em vitamina E (55%) ou em fibras (75%) (VILA et al., 2010).

Nessa perspectiva, Vitonis et al. (2010) ao falar sobre a relação entre a atividade física e o risco de endometriose, levou em consideração que a impossibilidade de se determinar o início da doença fazia com que houvesse uma incerteza de que os dados coletados antes do diagnóstico englobava o início dos sintomas da endometriose em seu estudo. Sendo assim, considerou a atividade física quatro anos antes do diagnóstico, demonstrando uma redução de 9% do risco de desenvolver a doença entre as mulheres ativas.

Por outro lado, uma análise de dados coletados entre os anos de 1989 a 2001 em relação aos tipos de atividades individuais, sejam caminhadas, moderadas ou extenuantes, em diferentes idades, demonstrou que as atividades físicas extenuantes durante as idades de 12-13 anos foram associadas a endometriose, faixa etária que coincide com a menarca para a maioria das meninas (VITONIS et al., 2009).

Ainda há a necessidade de se considerar a relação entre o perinatal e suas características e quadros de endometriose. Para Menghan Gao, et al. (2019), há maior incidência de endometriose em mulheres cujas mães tinham menor grau de escolaridade. Aparentemente, mulheres filhas de mães mais velhas tendem a ter menor risco de desenvolver endometriose. Além disso, mães tabagistas parecem expor as filhas a um risco aumentado de desenvolverem essa patologia. De acordo com o estudo, há uma relação inversamente proporcional entre peso ao nascer e chances de desenvolver endometriose. Ainda sobre fatores maternos, para George Anderson (2019), há um crescente consenso que fatores maternos e pré-natais são importantes causadores de endometriose, com significantes mudanças na atividade de mitocôndrias mediadas por alterações na mediação melatogênica e na cadeia vitamina A/ácido retinóico, ambos pré e pós-natal.

Índice de Massa Corporal (IMC)

Além dos fatores já observados, outros achados importantes a respeito do peso, da altura e do índice de massa corporal foram notados. Em uma análise do estudo Nurses' Health Study II, com dados coletados por 20 anos em uma amostra de 116.430 mulheres, Shah et al. (2013) verificou uma relação inversa entre o IMC e o risco de desenvolver a doença. Valores baixos do índice de massa corporal das mulheres, tanto no momento atual, quanto na faixa etária dos 18 anos, foram diretamente associados à maior incidência de endometriose confirmada por laparoscopia. Além disso, foi demonstrado que mulheres inférteis e obesas com IMC entre 35 e 39,9 kg/m² e mulheres com obesidade mórbida (IMC acima de 40 kg/m²) tinham, respectivamente, 55% e 62% menos risco de desenvolver endometriose, quando comparadas com a referência de índices normais.

Em outro estudo, Hediger, Hartnett e Louis (2005) verificaram a mesma correlação entre baixo IMC e endometriose: as mulheres diagnosticadas com a doença eram significativamente mais altas, mais magras e apresentavam menores índices, o que pôde ser verificado tanto no período do diagnóstico quanto no histórico de vida da mulher. Foi constatado ainda, que para cada unidade adicionada ao índice de massa corporal, houve uma queda de aproximadamente 12 a 14% no risco de ser diagnosticada com endometriose. A média de IMC das mulheres com a doença foi de $21,3 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$, comparada com a média de $23,2 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ observada nas pacientes controles.

De acordo com Shahbazi e Shahrabi-Farahani (2016), em um estudo que comparou pacientes com endometriose confirmada laparoscopicamente e controles, essa associação inversa foi mais uma vez corroborada. Os resultados demonstraram que valores de IMC acima de 30 foram observados em 26% dos controles saudáveis, enquanto esse índice foi visto em apenas 13% das pacientes com a doença. Por outro lado, o IMC abaixo de 18,5, que classifica baixo peso, foi detectado apenas no grupo de mulheres com endometriose. No entanto, a associação do IMC com a severidade da doença não foi observada nesse estudo.

Segundo Yi et al. (2008), porém, o baixo IMC está não só associado ao maior risco de ter endometriose, como também ao grau da doença. Entre as mulheres analisadas, verificou-se que as pacientes em estágios I e II da endometriose apresentavam valores de IMC significativamente mais altos do que aquelas em estágios avançados (III e IV). A proporção de pacientes abaixo do peso ou com peso adequado foi maior entre os graus III e IV, enquanto a proporção de mulheres com sobrepeso ou obesidade foi maior nos graus leves. Não foram observados casos de mulheres obesas com estágios severos: dois terços delas apresentavam-se no estágio I da doença e um terço no estágio II. Considerando ajustes para diferenças na idade, na paridade e em fatores menstruais, a relação entre o índice de massa corporal e a severidade da endometriose permaneceu significativa.

Fatores genéticos

A influência dos fatores genéticos na patogênese da endometriose também foi notada. De acordo com Matalliotakis et al. (2017), alguns polimorfismos gênicos específicos podem estar relacionados a um risco aumentado de desenvolver a doença. Defeitos na atividade e em marcadores localizados no gene WNT4 foram observados, como o polimorfismo rs7521902. Nesse caso, a presença do alelo A se relacionou a um maior risco de endometriose. Além disso, em pacientes em estágio III e IV, verificou-se uma relação significativa da severidade da doença com o genótipo AC do rs7521902. Já em relação ao polimorfismo rs11031006, do gene FSHB, os resultados mostraram menor frequência do genótipo GA em

mulheres com endometriose, quando comparadas com controles. Por outro lado, não houve associação entre essa alteração e os estágios III e IV da doença.

Em outro estudo, Matalliotakis et al. (2018), ao avaliar o papel de alterações da interleucina-16 (IL-16) na patogênese da endometriose, verificou a associação entre defeitos na expressão dessa molécula com a doença. Em relação ao polimorfismo rs11556218 do gene da IL-16, constatou-se uma diferença significativa na frequência dos genótipos GT e GG em pacientes com endometriose, o que também se aplicou para a distribuição do alelo G entre as mulheres, que esteve associado a uma maior susceptibilidade para a doença. Quando analisadas em relação à severidade, foi observada novamente uma relação importante entre os genótipos GT e GG desse polimorfismo em mulheres com endometriose em estágios III e IV.

O estudo de caso controle, de autoria Viana et al. (2020), composto por 30 mulheres, destacou os polimorfismos rs13394619 no gene GREB1 e rs12700667 na região intergênica na posição 7p15.2, visto que sua frequência está ligada à incidência de endometriose, sendo o genótipo AG mais frequente em pacientes com a enfermidade do que em pacientes controle.

Em outra pesquisa de caso controle, 12 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram analisados associadamente ao risco de câncer de ovário, e pôde ser observado que o SNP rs11651755 em HNF1B também seria identificado como locus de susceptibilidade para endometriose, podendo ser um atuante no processo patogênico na progressão da endometriose para o câncer de ovário. Da mesma forma, a ativação de vias oncogênicas KRAS e PI3K e a inativação de supressores de tumor PTEN e ARID1A também estariam relacionados a essas duas enfermidades (BURGHAUS et al., 2017).

Os resultados de Andres (2019) mostraram uma associação de polimorfismos do DNA mitocondrial com a presença de endometriose em mulheres brasileiras. Pôde-se constatar que, comparando-se um grupo formado por 90 mulheres diagnosticadas com endometriose e um grupo controle de 92 pacientes, a maioria dos polimorfismos do mtDNA analisados é mais presente no grupo de pacientes com endometriose: o polimorfismo G185A (com incidência de 6,7% contra 0% do grupo controle); G499A, muito associado à endometriose (13,3% contra 4,3%); 16217 (14,4 contra 5,4%); e T236C, observado somente no grupo endometriose. Porém o polimorfismo T146C, já relacionado em outros estudos como fator de risco independente em algumas neoplasias, foi observado em maior frequência no grupo controle (32,6%), em comparação ao grupo endometriose (18,9%), assim como o polimorfismo 573 (29,3% do caso controle contra 5,6%).

A interação dos fatores genéticos e do meio ambiente possui um papel importante na susceptibilidade para o desenvolvimento da endometriose. Um estudo com 146 participantes portadoras do

genótipo CYP2C19, comparando-se às mulheres sem o polimorfismo e o fator ambiental estudado, revelou que a menarca no máximo aos 12 anos associada ao fenótipo de metabolização lento ou intermediário (CYP2C19*1/*2 e *2/*2), elevaram o risco de ter endometriose em 2,54 vezes, enquanto mulheres com pelo menos um alelo de perda de função (CYP2C19*2) e que faziam o consumo de álcool pelo menos 1 vez por mês tiveram esse risco aumentado em 3,09 vezes. Entretanto, verificou-se que entre mulheres com genótipo CYP2C19*1/*1, aquelas que consomem álcool em qualquer grau (leve/moderado/pesado), têm um risco 2,79 vezes maior de ter endometriose, em relação aquelas que não consomem. Sobre alimentação, percebeu-se que na presença dos genótipos *1/*17 e *17/*17, para cada unidade de aumento no consumo de colesterol, há um aumento de 52% no risco de endometriose, quando comparadas à mulheres com genótipo CYP2C19*1/*1 (JESUS, 2016).

Ainda sobre esse tema, existe a teoria de que a endometriose poderia ser explicada pela epigenética, de acordo com Giampaolino et al. (2019). O termo "epigenética" envolve uma variedade de mecanismos que podem regular a expressão do gene sem alterações na sequência de DNA subjacente no genoma. Estes incluem metilação de DNA, modificações de histonas, RNAs não codificantes, estrutura da cromatina e metilação de RNA. Dessa forma, a dioxina alteraria o genoma produzindo mudanças permanentes na expressão gênica, sem alterações na sequência de DNA. A dioxina é considerada, no presente estudo, como um dos mais tóxicos contaminantes do meio ambiente, visto que é resistente à degradação e tem origem lipofílica (sofrendo, assim, acúmulo na cadeia alimentar e magnificação trófica). O ser humano entra em contato com essa substância, principalmente, por produtos de origem animal. Desse modo, a dioxina poderia ser considerada uma das causadoras de quadros de endometriose. Para que essa tese seja comprovada, são necessários mais estudos sobre epigenética para que seja possível avaliar os impactos da exposição ambiental ao epigenoma, como eles se relacionam com outros fatores de risco e como eles podem ser mudados.

Em um estudo comparativo com as expressões dos genes CD63, GNB2L1 e S100A6, possivelmente envolvidos na fisiopatologia da endometriose pelo estabelecimento e sobrevivência de implantes endometrióticos, foi demonstrado que não há diferença na sua expressão de genes alvo nas lesões no peritônio e ovários. Em uma análise mais específica, foi notado um aumento na expressão dos genes CD63 e S100A6 na fase proliferativa e do GNB2L1 na fase secretora do ciclo menstrual. Com isso, apesar de serem necessários maiores estudos, é sugerido um envolvimento desses genes com a endometriose (GOMES et al., 2018).

No presente estudo avaliamos fatores de risco relacionados aos hábitos de vida da mulher, entre eles, a alimentação. Verificou-se que o consumo de frutas, vegetais e ômega-3 está associado a menores índices de endometriose. Esses resultados são confirmados na literatura por estudos mais recentes. Harris et al. (2018) corrobora a associação entre o alto consumo de frutas e vegetais com o menor

risco de ter endometriose. Mulheres que ingerem 3, 4, 5 ou mais de 6 porções de frutas e vegetais por dia demonstraram, respectivamente, 9%, 10%, 18% e 12% menos chances de ter a doença, quando comparadas com as que consomem menos de 2 porções diariamente.

Os resultados avaliados também apontam para uma associação entre o consumo de carnes vermelhas e maior chance de ter a doença, o que é corroborado na literatura pelo estudo de Yamamoto et al. (2018), segundo o qual mulheres que ingerem mais de duas porções por dia apresentam aumento de 56% no risco de desenvolver endometriose.

Ademais, notou-se uma relação direta entre a ingestão de álcool e o risco aumentado de desenvolver a patologia. Contudo, de acordo com o estudo de Hemmings et al. (2004), não foi encontrada qualquer associação entre o consumo de álcool e a endometriose, mesmo considerando variáveis como a quantidade de bebidas ingeridas por semana. Da mesma forma, Hemmert et al. (2019), ao classificar a ingestão de álcool em nenhuma, 1, 2, ou mais de 3 bebidas por semana, não constatou sua relação com a doença.

Outro hábito de vida descrito foi a prática de exercícios físicos como fator de proteção. Porém, alguns estudos na literatura não encontraram a mesma relação. Segundo Hemmert et al. (2019), apesar de a prática de exercícios físicos estar ligada à síntese de hormônios esteróides, o que pode afetar doenças como a endometriose, não foi observada uma relação evidente de atividades físicas e caminhadas semanais com menor ou maior risco.

Em seus estudos, Vittonis et al. (2009) constatou que a associação entre essa doença e as atividades físicas foi maior entre participantes pardos e limitada a atividades extenuantes. Na adolescência inicial, considerada pelo autor como um período crítico para o risco da doença, a maior incidência de casos em meninas que praticavam atividades extenuantes entre 12 e 13 anos foi relacionada com a menarca, que se dá nessa idade para a maioria das meninas, devido ao fato de os primeiros ciclos menstruais serem importantes no início e promoção de lesões endometrióticas. Além disso, estudos recentes demonstram que a exposição durante a adolescência ao estrogênio pode ser arriscado, já que assim como a endometriose, outras doenças, como o câncer de mama, são dependentes desse hormônio.

Quanto ao índice de massa corporal, os resultados apresentados constatarem uma correlação relevante entre o baixo IMC e a maior incidência da endometriose. Apesar disso, alguns estudos divergem dessa ideia. Segundo Silva et al. (2020), em análise recente que avaliou a relação entre a composição corporal e a intensidade da dor em pacientes com endometriose, não foi observada qualquer associação quanto às características antropométricas da mulher, como o IMC, ou mesmo quanto ao percen-

tual de gordura corporal e à relação cintura-quadril. Também não foi verificada maior proporção de pacientes diagnosticadas com baixo índice de massa corporal, cujos valores não tiveram relação evidente com a doença.

Da mesma forma, Tang et al. (2020), em um estudo caso-controle retrospectivo, não constatou diferença importante entre a média de IMC de mulheres com endometriose (21,1 kg/m²) e a média de IMC das pacientes controle (20,9 kg/m²). Nesse caso, 60,3% das mulheres estavam na faixa de IMC eutrófico, enquanto apenas 14,2% delas apresentavam baixo peso no momento do diagnóstico.

Diante disso, vê-se como, apesar dos resultados observados correlacionarem baixos valores de IMC ao maior risco de desenvolver endometriose, o consenso sobre o assunto ainda não foi alcançado. Além disso, devido aos problemas e fatores que podem atrasar ou dificultar o diagnóstico, nem sempre o momento do surgimento da endometriose pode ser dito com certeza, o que torna imprecisa a sua relação com o IMC e dificulta saber se o baixo peso, de fato, precede a doença (SHAH et al., 2013).

Em relação aos fatores genéticos, os resultados demonstraram a influência de alguns polimorfismos gênicos na patogênese da endometriose. O polimorfismo rs7521902, do gene WNT4, foi associado a um maior risco para a doença. Apesar disso, Wu et al. (2015), ao estudar alterações desse gene, não constatou diferenças significativas do polimorfismo rs7521902 entre mulheres com endometriose e pacientes controle. Essa relação também não foi identificada considerando-se os estágios da doença.

Ademais, foi avaliada a influência do polimorfismo rs11556218 do gene da IL-16, uma citocina pró-inflamatória que sugere uma relação com maiores riscos de desenvolver endometriose. Contudo, no estudo de Gan et al. (2010) sobre esse polimorfismo, não foi verificada qualquer associação entre a distribuição dos diferentes genótipos com a doença. As variações de frequência genotípica e alélica foram similares entre mulheres diagnosticadas e pacientes controle.

Além disso, a epigenética pode ser uma rica fonte de novas informações sobre o desenvolvimento da endometriose e sobre novas terapias para esta, assim como Giampaolino et al. (2019) destacou em seu estudo. Fatores relacionados a características maternas e do período perinatal também são vistos como possibilidades para se explicar as origens das mudanças provocadas nos organismos de mulheres com tal patologia.

Dessa forma, embora a genética e outros fatores como os hábitos de vida e o IMC estejam associados a maior ou menor risco de desenvolver endometriose, nota-se ainda divergências na literatura que apontam para a necessidade de estudos que ajudem a elucidar essa patologia. Por sua grande relevância, o entendimento da endometriose e de seus fatores de risco e de proteção é crucial para conhecer a patogênese da doença.

CONCLUSÃO

Considerando os fatores de risco associados ao desenvolvimento da endometriose, na dieta foi constatado que um consumo maior de frutas, vegetais, ômega-3, leite, laticínios e vitamina D, além de uma menor ingestão de álcool e carne vermelha, estão associadas a um menor risco de desenvolvimento da doença. Em relação a prática de atividades físicas, houve uma maior incidência em mulheres sedentárias. É preciso destacar, também, o papel que as mudanças genômicas provocadas por fatores ambientais têm no desenvolvimento de endometriose, sendo necessárias mais pesquisas sobre o tema.

Os estudos analisados não entraram em total consenso sobre o consumo de gorduras totais e o índice de massa corporal mais baixo como uma maior probabilidade de se desenvolver a endometriose.

Quanto aos fatores genéticos, o polimorfismo de genes específicos estão relacionados com um maior risco de se desenvolver a endometriose, com destaque aos genes WNT4, GREB1, HNF1B, KRAS, P13K, PTEM, ARID1A, G185A, G499A, 16217, T236C, CYP2C19, além do gene da IL-16. Não foi demonstrado um envolvimento dos genes CD63, S100A6 e GNB2L1 com a doença, assim como em relação a dioxina e a resistência à progesterona, sendo necessários mais estudos.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. **Biomolecular Concepts**, v. 10, n. 1, p. 133-149, 2019.
- ANDRES, M. P. **Estudo de polimorfismo da região (D-loop) do DNA mitocondrial em amostra de mulheres brasileiras com endometriose**. 2017. 95 f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
- ARRUDA, M. S. et al.; Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. **Human Reproduction**, v. 18, n. 4, p. 756-9, 2003.
- BELLELLIS, P. et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica - uma série de casos. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 4, p. 467- 471, 2010.
- BURGHHAUS, S. et al. Genetic risk factors for ovarian cancer and their role for endometriosis risk. **Gynecologic Oncology**, v. 145, n. 1, p. 142-147, 2017.
- FERNANDES, L. F. C. **Caracterização morfológica da endometriose ovariano**. 2015. 108 f. Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2015.
- GAN, X. et al. Association of an interleukin-16 gene polymorphism with the risk and pain phenotype of endometriosis. **DNA and cell biology**, v. 29, n. 11, p. 663-667, 2010.

- GAO, M.; SCOTT, K.; KOUPI, I. Associations of perinatal characteristics with endometriosis: a nationwide birth cohort study. **International Journal of Epidemiology**, v. 49, n. 2, p. 537-547, 2020.
- GIAMPAOLINO, P. et al. Dioxin and endometriosis: a new possible relation based on epigenetic theory. **Gynecological Endocrinology**, v. 36, n. 4, p. 279-284, 2019.
- GOMES, V. A. et al. The Apoptotic, Angiogenic and Cell Proliferation Genes CD63, S100A6 e GNB2L1 are Altered in Patients with Endometriosis. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, n. 10, p. 606-613, 2018.
- HALPERN, G. et al. Nutritional aspects related to endometriosis. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 61, n. 6, 2015.
- HARRIS, H. R. et al. Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 177, n. 5, p. 420-430, 2013.
- HARRIS, H. R. et al. Fruit and vegetable consumption and risk for endometriosis. **Human Reproduction**, v. 33, n. 4, p. 715-27, 2018.
- HEDIGER, M. L.; HARTNETT, H. J.; BUCK, G. M. Association of endometriosis with body size and figure. **Fertil Steril**, v. 85, n. 5, p. 1366-74, 2005.
- HEMMERT, R. et al. Modifiable Lifestyle Factors and Risk for Incident Endometriosis. **Paediatr Perinat Epidemiol.**, v. 33, n. 1, p. 19-25, 2019.
- HEMMINGS, R. et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 81, n. 6, p. 1513-21, 2014.
- JESUS, A. C. S. **A interação de polimorfismos no gene CYP2C19 com fatores epidemiológicos e clínicos em mulheres diagnosticadas com endometriose na cidade do Rio de Janeiro, Brasil**. 2016. 135 f. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.
- KENNEDY, S. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 20, n. 10, p. 2698-704, 2004.
- MARZIALI, M. et al. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms. **Minerva chir**, v. 67, n. 6, p. 499-504, 2012.
- MATALLIOTAKIS, M. et al. The role of gene polymorphisms in endometriosis. **Molecular medicine reports**, v. 16, p. 5881-86, 2017.
- MATALLIOTAKIS, I. M. et al. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 277, p. 389-393, 2018.
- MATALLIOTAKIS, M. et al. The role of IL-16 gene polymorphisms in endometriosis. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 41, p. 1469-76, 2018.
- MCKINNON, B.; MUELLER, M.; MONTGOMERY, G. Progesterone Resistance in Endometriosis: an Acquired Property? **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 8, p. 535-548, 2018.
- MISSMER, S. A. et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. **Human Reproduction**, v. 25, n. 6, p. 1528-35, 2010.
- NISOLLE, M.; DONNEZ, J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. **Fertil Steril**, v. 68, n. 4, p. 585-596, 1997.

- NNOAHAM, K. E. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. **Fertil Steril**, v. 96, n. 2, p. 366-373, 2011.
- PARAZZINI, F. et al. Selected food intake and risk of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 19, n. 8, p. 1755-1759, 2004.
- PODGAEC, S. et al. Endometriose. **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FE-BRASGO)**, 2014.
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Portaria SAS/MS nº 144**, 31 de mar. de 2010.
- SAMPSON, J. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. **Am J Obstet Gynecol**, v. 14, p. 422-469, 1927.
- Saúde da Mulher | Endometriose. **Ministério da Saúde**, 25 de jan. de 2015. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/35044-saude-da-mulher-endometriose>. Acesso em: 13 out. 2020.
- SHAH, D. K. et al. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. **Human Reproduction**, v. 28, n. 7, p. 1783-1792, 2013.
- SHAHAZI, S.; SHAHRABI-FARAHANI, M. Evaluation of the correlation between body mass index and endometriosis among Iranian fertile women. **Gynecological Endocrinology**, v. 32, n. 2, p. 157-160, 2016.
- SILVA, J. B. D. et al. Analysis of body composition and pain intensity in women with chronic pelvic pain secondary to endometriosis. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 42, n. 8, p. 486-492, 2020.
- TANG, Y. et al. Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhea: a case-control study in China? **BMJ Open**, v. 10, p. 1-6, 2020.
- TRABERT, B. et al. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. **Br J Nutr**, v. 105, n. 3, p. 459-467, 2011.
- VIANA, P. C. S. et al. Associação de polimorfismos de único nucleotídeo com a endometriose em uma população brasileira. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 42, n. 3, p. 146-151, 2020.
- VILA, A. C. D.; VANDENBERGHE, L.; SILVEIRA, N. A. A vivência de infertilidade e endometriose: pontos de atenção para profissionais de saúde. **Psicologia, saúde & doenças**, v. 11, n. 2, p. 219-228, 2010.
- VITONIS, A. F. et al. Adolescent physical activity and endometriosis risk. **J Endometr**, v. 1, n. 3-4, p. 157-163, 2009.
- VITONIS, A. F. et al. Adult physical activity and endometriosis risk. **Epidemiology**, v. 21, n. 1, p. 16-23, 2010.
- WU, Z. et al. Analysis of WNT4 polymorphisms in Chinese Han women with endometriosis. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 30, p. 415-20, 2015.
- YAMAMOTO A. et al. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 209, n. 2, p. 178, 2018.

Yl, K. W. et al. Association of body mass index severity of endometriosis in Korean women. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 105, p. 39-42, 2009.